



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA

EFFECTO ANTIBACTERIANO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Carica papaya* “papaya” SOBRE *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 COMPARADO CON VANCOMICINA, ESTUDIO IN VITRO

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTOR:

ELDA LISSETH CAHUANA LLANOS

ASESORES:

DRA. MARÍA ROCÍO DEL PILAR LLAQUE SÁNCHEZ

MG. BLGO. JAIME POLO GAMBOA

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TRANSMISIBLES

TRUJILLO – PERÚ

2019



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA

PÁGINA DEL JURADO

EFFECTO ANTIBACTERIANO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Carica papaya* “papaya” SOBRE *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 COMPARADO CON VANCOMICINA, ESTUDIO IN VITRO

DRA. ANA MARÍA CHIAN GARCÍA

PRESIDENTE DEL JURADO

DRA. MARÍA ROCÍO DEL P. LLAQUE SÁNCHEZ

SECRETARIA DEL JURADO

MG. BLGO. JAIME POLO GAMBOA

VOCAL DEL JURADO

FECHA DE SUSTENTACIÓN Y APROBACIÓN: 25 de Febrero del 2019

DEDICATORIA

A MI MADRE

Rosa Llanos Zavala, por su amor, comprensión y apoyo incondicional en todos los momentos, y por enseñarme siempre a perseverar en los momentos difíciles.

A MI PADRE

Zenón Cahuana Villegas, a pesar de estar lejos, siempre apoyarme en mis decisiones y ayudarme a seguir adelante.

A MI HERMANA

Tessy Cahuana Llanos, por su constante apoyo durante toda la carrera y ayudarme a enfrentar las dificultades que se han presentado, por ser una gran amiga.

ELDA LISSETH CAHUANA LLANOS

AGRADECIMIENTO

A Dios

Por bendecirme, dándome fuerzas y sabiduría
para afrontar con actitud y responsabilidad toda
esta maravillosa etapa que es la universidad.

A mis asesores

La Dra. María Rocío del Pilar Llaque Sánchez y el Mg.
Blgo. Jaime Polo Gamboa, por sus constantes
correcciones y sugerencias que contribuyeron con el
desarrollo de esta Tesis.

A mis docentes

Por brindarme su conocimiento y experiencias durante el transcurso
de toda mi formación académica.

A la Universidad

Por darme la oportunidad de poder cursar la
carrera y por contar con personal altamente
competitivo, los cuales fueron claves para mi
desarrollo profesional.

ELDA LISSETH CAHUANA LLANOS

DECLARATORIA DE AUTENTICIDAD

Yo, Elda Lisseth Cahuana Llanos con DNI 61098609, estudiante de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Ciencias Médicas, a efecto de cumplir con las disposiciones vigentes consideradas en el Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad César Vallejo, declaro bajo juramento que todos los datos e información que acompañan a la Tesis titulada: EFECTO ANTIBACTERIANO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Carica papaya* “papaya” SOBRE *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 COMPARADO CON VANCOMICINA, ESTUDIO IN VITRO, son:

1. De mi autoría.
2. He respetado las normas internacionales de citas y referencias para las fuentes consultadas; por tanto, la tesis no ha sido plagiada ni total ni parcialmente.
3. La tesis no ha sido autoplagiada; es decir, no ha sido publicada ni presentada anteriormente para obtener algún grado académico previo o título profesional.
4. Los datos presentados en los resultados son reales, no han sido falseados, ni duplicados ni copiados y por tanto los resultados que se presenten en la tesis se constituirán en aportes a la realidad investigada.

En tal sentido asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

Trujillo, 25 de Febrero del 2019.



ELDA LISSETH CAHUANA LLANOS

DNI: 61098609

PRESENTACIÓN

Señores miembros del Jurado:

En cumplimiento del Reglamento de Grados y Títulos de la Universidad César Vallejo presento ante ustedes la Tesis titulada: “EFECTO ANTIBACTERIANO DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE *Carica papaya* “papaya” SOBRE *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 COMPARADO CON VANCOMICINA, ESTUDIO IN VITRO”, la misma que someto a vuestra consideración y espero que cumpla con los requisitos de aprobación para obtener el título Profesional de Médico Cirujano.

La Autora

ÍNDICE

PÁGINAS PRELIMINARES

Página del Jurado	i
Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Declaratoria de autenticidad.....	iv
Presentación	v
ÍNDICE	vi
RESUMEN	vii
ABSTRACT.....	viii
I. INTRODUCCIÓN	9
1.1.REALIDAD PROBLEMÁTICA.....	9
1.2.TRABAJOS PREVIOS	10
1.3.TEORÍAS RELACIONADAS AL TEMA.....	11
1.4.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	17
1.5.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	17
1.6.HIPÓTESIS.....	18
1.7.OBJETIVOS.....	18
II. MÉTODO	19
2.1.DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y TIPO DE INVESTIGACIÓN:.....	19
2.2.VARIABLES Y OPERALIZACIÓN	20
2.3.POBLACIÓN Y MUESTRA.....	21
2.4.TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS, VALIDEZ Y CONFIABILIDAD	22
2.5.MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DATOS	22
2.6.ASPECTOS ÉTICOS.....	23
III. RESULTADOS.....	24
IV. DISCUSIÓN	28
V. CONCLUSIONES	31
VI. RECOMENDACIONES.....	32
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	33
VIII. ANEXOS.....	37

RESUMEN

Se evaluó el efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a 30 µg, en un estudio in vitro. El extracto fue obtenido a través del método de maceración y se prepararon cuatro concentraciones, al 100%, 75%, 50% y 25%. Las cepas bacterianas fueron cultivadas en agar Mueller-Hinton y la prueba de susceptibilidad se realizó mediante el método de Kirby-Bauer. Se obtuvo halo inhibitorio en todas las concentraciones de extracto etanólico de hojas de papaya. Al 75% se observó halo inhibitorio de 15.80 mm (DS 1.229±0.389 IC95%: 14.92-16.68, entre intervalos de 14 a 18 mm) y al 100% con 17.10 mm (DS 1.197±0.379 IC95%: 16.24-17.96, entre intervalos de 15 a 19 mm), valores considerados como sensibles según CLSI (≥ 15 mm). La vancomicina tuvo halo inhibitorio de 21.30 mm (DS 1.059±0.335 IC95%: 20.54-22.06, entre intervalos de 20 a 23 mm). La prueba estadística ANOVA (0.000) fue altamente significativo, y la prueba de Tukey demostró que a mayor concentración del extracto el halo inhibitorio aumenta, no superando a la vancomicina. Se concluye que el extracto etanólico de hojas de *Carica papaya* tiene efecto antibacteriano sobre *S. aureus* ATCC 25923, pero menor al efecto de la vancomicina.

Palabras claves: *Carica papaya*, *Staphylococcus aureus*, agentes antibacterianos, vancomicina.

ABSTRACT

The antibacterial effect of ethanol extract of *Carica papaya* "papaya" leaf on strains of *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 compared with vancomycin at 30 µg was evaluated in an in-vitro study. The extract was obtained through the maceration method and four concentrations were prepared, at 100%, 75%, 50% and 25%. The bacterial strains were cultured in Mueller-Hinton agar and the susceptibility test was performed using the Kirby-Bauer method. Zones of Inhibition were obtained in all ethanol extract concentrations of papaya leaves. A zone of inhibition of 15.80 mm was observed at 75% (SD 1.229±0.389 CI95%: 14.92-16.68, between intervals of 14 to 18 mm) and at 100% with 17.10 mm (SD 1.197±0.379 CI95%: 16.24-17.96, between intervals of 15 to 19 mm), values considered as sensitive according to CLSI (≥15 mm). Vancomycin had a zone of inhibition of 21.30 mm (SD 1.059±0.335 CI95%: 20.54-22.06, between intervals of 20 to 23 mm). The ANOVA statistical test (0.000) was highly significant, and Tukey-test showed that at higher extract concentration the zone of inhibition halo increases, not surpassing vancomycin. It is concluded that ethanol extract of *Carica papaya* leaf has an antibacterial effect on *S. aureus* ATCC 25923, but less than vancomycin.

Key words: *Carica papaya*, *Staphylococcus aureus*, antibacterial agents, vancomycin.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. REALIDAD PROBLEMÁTICA

Las enfermedades infecciosas se agrupan dentro de las patologías transmisibles y la Organización Mundial de la Salud (OMS) las describe como la primera causa de muerte en los países de bajos ingresos económicos. La incidencia a nivel mundial de las enfermedades infecciosas es 0.05%. Para el año 2015 el número total de defunciones fueron 56.4 millones de estas el 28.2 millones fueron a causa de las enfermedades infecciosas en los países subdesarrollados. ¹

Staphylococcus aureus es un patógeno de la flora habitual en el ser humano que tiene características particulares de resistencia antibiótica y virulencia. *S. aureus* genera diversas enfermedades en distintos tipos de tejido como el sistema tegumentario (foliculitis, impétigo, abscesos entre otros) así mismo puede generar infecciones mortales como neumonías necrotizantes, osteomielitis y sepsis. La resistencia antimicrobiana del *Staphylococcus* esta acuñada a una alteración en la transcripción y producción de enzimas que generan resistencia, con una incidencia mundial del 54%. Las cepas resistentes a meticilina (SAMR) son cada vez más identificadas en infecciones adquiridas en la comunidad, generando mayor tiempo de hospitalización y costos elevados. ²

La Organización Panamericana de Salud (OPS) informa que 14 de las 21 naciones pertenecientes a la red de vigilancias noticiaron cepas de *S. aureus* (23.338 casos). La distribución numérica entre países latinoamericanos indica que república dominica tiene la incidencia más baja con un 29% de SARM, pero en nuestro país se reportó la más alta incidencia de SARM con un 72%. Estos resultados tienen implicancia en la elección terapéutica e utilización de antibacterianos de mayor espectro. ³

La resistencia antibacteriana genera un problema de salud, siendo importante la investigación de otras opciones terapéuticas como la fitoterapia a través de los componentes activos de los vegetales. *Carica papaya* L. posee dentro de sus componentes activos fenoles y taninos, estos han sido responsables del efecto antibacteriano en múltiples estudios, a través de sus acciones sobre los fosfolípidos de las bacterias. ⁴

1.2. TRABAJOS PREVIOS

Malik N. et al (India, 2016) estudiaron el efecto antibacteriano del extracto etanólico de *Carica papaya* L. sobre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Enterococcus fecalis*, mediante el método de difusión en discos de agar. Los resultados obtenidos fueron para *S. aureus* un halo de 18 mm, para *P. aeruginosa* un halo de 13 mm, y para *E. fecalis* un halo de 13 mm. Este estudio concluyó que el extracto etanólico de papaya posee componentes activos con alta actividad antibacteriana.⁵

Femi E. et al (India, 2016) determinaron el efecto antibacteriano de *Carica papaya* L. sobre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Escherichia coli* mediante la técnica de discos de agar. Los resultados se interpretaron mediante halos de inhibición (mm), para *S. aureus* 12.0 mm +/- 1.97, para *P. aeruginosa* 9.0 mm +/- 0.81, para *K. pneumoniae* 9.66 mm +/- 0,98 y para *E. coli* 10.66 mm +/- 0.98. Este estudio concluye que el extracto etanólico de *Carica papaya* L. exhibe buena actividad antibacteriana frente a patógeno que causan comúnmente enfermedades.⁶

Lohidas J. et al (India, 2015) estudiaron la actividad antimicrobiana de *Carica papaya* L. sobre bacterias Gram positivas y Gram negativa a través del método de difusión en discos de agar. Los resultados se interpretaron mediante halos de inhibición (mm), encontrando para *Escherichia coli* un halo de 14 mm, para *S. aureus* un halo de 11 mm, y para *K. pneumoniae* de 14 mm. El estudio concluyó que *Carica papaya* L posee componentes bioactivos sobre múltiples patógenos.⁷

Vijayakumar M. et al (India, 2015) identificaron la actividad antibacteriana del extracto etanólico de *Carica papaya* L. en bacterias Gram negativas y Gram positivas, mediante el método de difusión en discos de agar, utilizaron placas de Mueller- Hinton. Los resultados obtenidos fueron para *S. aureus* un halo de 7 mm, para *E. coli* un halo de 11 mm, y *B. subtilis* de 7 mm. Este estudio concluyó que el extracto etanólico de *Carica papaya* L. tiene buen efecto antibacteriano contra cepas Gram positivas en comparación de las Gram negativas.⁸

Tewari B. et al (Guyana, 2014) identificaron la actividad antimicrobiana del extracto etanólico de *Carica papaya* L. a diferentes concentraciones (300 µg/l, 600 µg/l, 900 µg/l) sobre múltiples patógenos mediante el método de difusión en discos de agar. Encontrando para *E. coli* un halo de 14.60 mm a una concentración de 300 µg/l, para *S. aureus* 10.98 mm a una concentración de 600 µg/l, y para *C. albicans* 12.67 mm a una concentración de 900 µg/l. El estudio concluyó que *Carica papaya* L. es una rica fuente de fito constituyentes con intenso potencial antimicrobiano.⁹

Nirosha N. et al (India, 2013) analizaron la actividad antibacteriana del extracto de *Carica papaya* L. sobre patógenos Gram positivas como *Staphylococcus aureus* y Gram negativas, mediante el método de difusión en discos de agar a diferentes concentraciones (100 mg/ml, 150 mg/ml, 200 mg/ml, 250 mg/ml). Los resultados obtenidos para *S. aureus* un halo de 10 mm a una concentración de 250 mg/ml, para *E. coli* un halo de 6 mm a una concentración de 200 mg/ml, para *S. typhi* un halo de 12 mm a una concentración de 250 mg/ml. El estudio concluyó que el extracto contiene sustancias bioactivas, estas le confieren a *Carica papaya* L. el efecto antibacteriano.¹⁰

Alabi O. et al (Nigeria, 2012) determinaron el efecto antibacteriano de la papaya (*Carica papaya* L.) a diferentes concentraciones (25 mg/ml, 50 mg/ml, 100 mg/ml), sobre cepas estandarizadas, mediante el método de difusión en discos de agar, los resultados mostraron para *E. coli* ATCC 23922 un halo de 14 mm, para *S. aureus* ATCC 55620 un halo de 10 mm. En conclusión, los antimicrobianos a base de plantas tienen un enorme potencial terapéutico y preferencial.¹¹

1.3. TEORÍAS RELACIONADAS AL TEMA

El extracto es una sustancia que se obtiene a través de una parte de la materia prima. Los extractos de las plantas presentan en su composición sustancias efectivas contra agentes patógenos de las plantas y son prácticamente inofensivos al medio ambiente, en la comparación con derivados sintéticos supera su acción antimicrobiana. El extracto etanólico se adquiere por medio de la maceración con etanol sobre la planta aromática donde se extrae los compuestos solubles.¹²

La *Carica papaya* L. abunda en zonas tropicales y sub tropicales con distribución geográfica en el centro y norte de Sudamérica y Centroamérica, hoy distribuido en casi todo el planeta. Ocupa el primer puesto mundial de exportación y el Perú es uno de los países que la produce en una temperatura anual media de 25 °C. Ubicación en el Perú: Loreto, Amazonas, Ayacucho, Huánuco, Lima, Piura, Tumbes, Cusco, Junín, San Martín, Ucayali y Madre de Dios.¹³

La papaya pertenece al reino Plantae, del subreino Embryophyta, en la clase Magnoliophyta, de la subclase Dillenidae, en el orden Parietales, de la familia Caricaceae del género *Carica* y especie *papaya* L. Es un fruto carnoso, grande, indeterminado, con pulpa suave, densa, aromática y de coloración variable entre el amarillo y el rojo que presenta efectos antiinflamatorio, calmante, cicatrizante, digestivo, diurético, emoliente, exfoliativa, laxante y nutritiva.¹⁴

La papaya es una fruta muy saludable ocupa el segundo lugar sólo con mayor porcentaje de beta caroteno. El pH de la papaya fue de 5.93, el 88.5% de la papaya está compuesto por agua, un 0.38% contiene proteínas, el 0.14% tiene un contenido lipídico, un 1.88% posee de fibra y a su vez tiene en gran cantidad ácido ascórbico, beta carotenos, entre otros componentes minerales. Es una buena fuente de azúcares naturales, vitamina C y también contiene cantidades significativas de calcio y fósforo, pero es baja en calorías así mismo destaca sus propiedades terapéuticas mediante los efectos antimicrobianos y antioxidantes. Se ha utilizado como laxante desde tiempos antiguos.¹⁵

Las hojas de *Carica papaya* son grandes, anchas, palmeadas y redondeada; presenta entre 7 a 11 lóbulos que se dividen en lóbulos más pequeños. De peciolo largo tubular que miden aproximadamente de 50 a 100 cm de longitud y el limbo entre 25 y 75 cm; con una coloración variable de verde a morado. Una planta sana es capaz de producir de 1 a 2 hojas por semana y debe poseer alrededor de 30 hojas funcionales. Las hojas superiores son erectas y extendidas e inferiores colgantes siendo ligeramente gruesa y carnosas. Las enzimas papaína, los alcaloides y los compuestos fenólicos son responsables de sus efectos biológicos positivos. Por lo tanto, existe una extrema necesidad de desarrollar productos de valor agregado utilizando un cultivo tan valioso, con excelentes propiedades nutricionales y medicinales.¹⁶

Las hojas contienen principios activos como la papaína, una enzima proteolítica capaz de hidrolizar las proteínas actuando de forma similar a la pepsina y la tripsina, enzimas contenidas en el jugo gástrico y pancreático. Los alcaloides y sus derivados sintéticos demuestran efectos quimiopreventivos que inhibe el crecimiento de células cancerosa y mejoran la actividad inmunológica. Además presenta efectos antiespasmódicos, analgésicos, antiséptico, antibacteriana y los compuestos fenólicos poseen un potente efecto antioxidante para tratar la indigestión, la hinchazón y otros trastornos digestivos.¹⁷

A diferencia de la fruta, la hoja tiene un sabor amargo debido a su alta concentración de fitonutrientes que actúan también en sinergia, lo que explica sus propiedades curativas. Ricas en minerales como calcio, potasio, sodio, magnesio, fósforo y hierro, la hoja de papaya es excelente para la nutrición y prevención de enfermedades. Además contienen vitaminas A, B, C y E. Se utiliza en la terapia de diversas patologías digestivas, diabetes mellitus y en la reducción del grado de colesterol sanguíneo. En los diabéticos mejora la sensibilidad a la insulina disminuyendo las complicaciones y acelera la cicatrización de las heridas.¹⁸

Las hojas tienen altos niveles de fitoquímicos como saponinas, taninos, alcaloides y flavonoides, especialmente β -caroteno, que trabajan en conjunto para mejorar su circulación. Los alcaloides aceleran la producción de citoquinas th-1 para los linfocitos humanos ampliando la respuesta del sistema inmunológico y también combate desordenes alérgicos, como asma, bronquitis por la liberación de citoquinas th-2.¹⁹

La papaya contiene un amplio espectro de componentes fitoquímicos, estando presentes en las varias partes de las plantas. Entre estos componentes se incluyen polisacáridos, vitaminas, minerales, enzimas, proteínas, alcaloides, glucósidos, grasas, aceites, saponinas, flavonoides, esteroides, terpenoides, etc. Su mecanismo de acción está en relación con su principio activo la papaína y otros compuestos biológicamente activos cuyos niveles varían entre sus frutos, hojas, raíces y látex, que poseen la propiedad de hidrolizar pequeños péptidos, actividad proteolítica contra las proteínas, éster de aminoácido, la pared celular bacteriana y pueden modular la proliferación de bacterias y hongos comunes.²⁰

Los *Staphylococcus aureus* son cocos Gram positivos inmóviles, no forman esporas, aerobios o anaerobios facultativos, productores de catalasa, y dispuestos en grupos o "racimos de uvas". Pertenecen a la familia Micrococcaceae, y es una de las 37 especies del género *Staphylococcus*. Las colonias de *S. aureus* (*aureus*, del latín, "dorado") pueden presentarse en colocación amarillenta y formación de halo en agar sangre. Las colonias de *Staphylococcus* miden varios milímetros de diámetro, son redondas, de borde liso, convexas y con superficie brillante. *S. aureus* es beta hemolítico; por lo tanto, en una placa de agar sangre aparece un halo claro de hemólisis alrededor de la colonia. Algunas especies pueden tener pigmentos que le confieren un color característico a las colonias, por ejemplo, las de *S. aureus* son amarillentas, por lo que algunos lo refieren como "estafilococo dorado".²¹

La mayoría de las especies de *Staphylococcus* crece después de 18-24h de incubación, generando halos de hasta 3 mm de diámetro, las colonias que forma *Staphylococcus aureus* son redondeadas con elevación, brillantes y de bordes regulares. Generalmente la coloración de las colonias son amarillentas esto debido a que produce un pigmento carotenoide, otra característica de esta familia de patógenos son la β -hemólisis que tiene en común cuando son cultivados en medios de agar sangre.²²

Los *Staphylococcus* son microorganismos procariontes poco exigentes en sus requerimientos nutricionales, lo que diferencia esta especie es la pared celular rica en peptidoglicanos y la producción de enzimas y toxinas. Crecen en muy diversas condiciones ambientales, pero lo hacen mejor a temperaturas entre 30 y 37°C y a un pH próximo a 7. La producción de la enzima catalasa, que consiste desdoblar el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en H_2O y oxígeno libre, es una prueba bioquímica que los diferencia de otro género de cocos Gram positivos. La característica de coagular el plasma es lo que diferencia a *Staphylococcus aureus* de las demás. Este microorganismo es capaz de causar desde pequeños furúnculos hasta sepsis grave, siendo la principal bacteria causante de enfermedades comunitarias e infecciones hospitalarias.²³

Staphylococcus aureus puede ocurrir como un comensal en la piel humana; También ocurre en la nariz con frecuencia (en aproximadamente un tercio de la población) y en la garganta menos comúnmente. La aparición de *S. aureus* en estas circunstancias no siempre indica infección y por lo tanto no siempre requiere tratamiento (de hecho, el tratamiento puede ser ineficaz y la

colonización puede ocurrir). Puede sobrevivir en animales domesticados tales como perros, gatos y caballos. *S. aureus* puede infectar otros tejidos cuando se han roto las barreras (por ejemplo, revestimiento de la piel o de las mucosas). Esto conduce a furúnculos y carbúnculos (una colección de furúnculos). En los bebés el *S. aureus* puede causar una enfermedad grave síndrome de la piel escalada estafilocócica (SSS). Las infecciones por *S. aureus* profundamente penetrantes pueden ser graves. Las articulaciones protésicas ponen a una persona en particular riesgo de artritis séptica, y la endocarditis estafilocócica (infección de las válvulas cardíacas) y la neumonía, que puede propagarse rápidamente.²⁴

La intoxicación alimentaria por *Staphylococcus* implica el inicio rápido de náuseas, vómitos, dolor abdominal, calambres y diarrea. Los síntomas generalmente se resuelven después de 24 horas. Las mordeduras de animales pueden causar infecciones locales, celulitis, eritema, sensibilidad, fiebre leve, adenopatía. El síndrome de piel escaldada es causado por las toxinas exfoliativas segregadas en la epidermis y afecta principalmente a recién nacidos y niños pequeños. Otras afecciones de la piel causadas por las toxinas exfoliativas estafilocócicas incluyen ampollas, pérdida de piel, espinillas, furúnculos, impétigo, foliculitis, abscesos, control deficiente de la temperatura, pérdida de fluidos e infección secundaria. *S. aureus* también puede causar fascitis necrotizante en individuos inmunocomprometidos, aunque esto es muy raro.²⁵

Ciertas cepas de *S. aureus* producen el superantígeno TSST-1, que es responsable de 75% de síndrome de choque tóxico (TSS) de los casos. La presentación clínica de la TSS es severa y los síntomas agudos incluyen fiebre alta, colapso vascular, vómitos, diarrea, mialgia, hipotensión, erupción eritematosa, descamación, y la participación de al menos 3 órganos. La mortalidad es muy alta y la muerte puede ocurrir dentro de 2 horas. El síndrome de shock tóxico está asociado con la colonización vaginal con *S. aureus* productor de toxinas durante la menstruación, complicaciones con infección estafilocócica en otros sitios. Las infecciones profundas incluyen endocarditis, peritonitis, neumonía necrotizante, bacteriemia, meningitis, osteomielitis, artritis séptica e infecciones de huesos, articulaciones y órganos.²⁶

Las bacterias encontradas en la piel se quedan esperando una lesión para poder entrar en el cuerpo, y por eso es extremadamente importante lavar bien las heridas, pues varios tipos de infecciones en el organismo son causados por el *Staphylococcus aureus*, como la infección de la piel: impétigo, el

furúnculo, la foliculitis, la mastitis puerperal entre otras. El *Staphylococcus aureus* también puede invadir nuestro cuerpo a través de alimentos contaminados con las toxinas de la bacteria, provocando intensa infección intestinal, vómitos y diarrea. Si invade la circulación sanguínea, puede llegar a cualquier órgano, desencadenando infecciones graves, sepsis y shock séptico. Una de las infecciones más temidas, provocadas por el *Staphylococcus aureus*, es la endocarditis, en el corazón, pero otras posibles infecciones son la neumonía, la pielonefritis y la osteomielitis.²⁷

La vancomicina es un antibiótico glicopéptido utilizado en el tratamiento de las infecciones bactericidas, el espectro de acción tiene actividad fundamentalmente contra bacterias Gram positivas (aerobias y anaerobias), siendo el fármaco de primera elección para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* meticilina resistente. Inhibe la síntesis de la pared celular por la conexión, con alta afinidad, al terminal D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular, además de alterar la permeabilidad de la membrana citoplasmática, interfiriendo en la síntesis del ARN. El bloqueo de la síntesis del peptidoglicano también facilita la entrada del aminoglucósido, dando sinergismo entre vancomicina y gentamicina.²⁸

Mecanismos de resistencia bacteriana: Las bacterias poseen diversos mecanismos de resistencia a los antibióticos. Los principales son: alteración en la permeabilidad de la membrana, alteración en el lugar de actuación del antibiótico, bombeo activo del antibiótico fuera de la bacteria y la producción de enzimas que destruyen los antibióticos. Este último mecanismo se destaca como la estrategia más frecuentemente observada en las bacterias.²⁹

La resistencia a los glicopéptido en *S. aureus* puede expresarse a través de dos fenotipos distintos, VISA (*S. aureus* con sensibilidad reducida a vancomicina) y VRSA (*S. aureus* resistente a vancomicina). Los aislados VISA presentan sensibilidades intermedias a vancomicina, con concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) variando de 8 a 16 pg / ml para este agente. La resistencia ocurre, principalmente, en virtud del surgimiento de mutaciones que confieren a las bacterias protección contra los antibióticos. Estas mutaciones ocurren al azar, sin embargo, con el uso incorrecto de medicamentos, ocurren con mayor frecuencia, o sea, el proceso se vuelve acelerado.³⁰

La vancomicina sólo se debe prescribir para el tratamiento de infecciones graves y particularmente útiles en las infecciones causadas por estafilococos resistentes a la meticilina, la inclusión de neumonía, empiema, osteomielitis y los abscesos en los tejidos blandos. La sustancia también es bastante valiosa en las infecciones estafilocócicas graves en pacientes que son alérgicas a penicilina y cefalosporina. Los efectos adversos más comunes son: fiebre, escalofríos y flebitis asociados al período de infusión. El síndrome del cuello rojo se asocia a la velocidad de infusión, debiéndose diluir la droga e infundir en aproximadamente una hora. "Rash" y eritema maxilar papular pueden ocurrir en el 5% de los casos. Puede ocurrir leucopenia, reversible después de la retirada de la droga y ototoxicidad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. La nefrotoxicidad es un efecto potencialmente grave de la vancomicina.³¹

1.4. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Tiene efecto antibacteriano el extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* "papaya" sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a la concentración de 30 µg, en un estudio in vitro?

1.5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Staphylococcus aureus es una bacteria altamente patógena, reportándose una frecuencia cada vez mayor de resistencia al germen por los antibióticos que comúnmente se administran, siendo por ello que se recurre cada vez más a fabricar otros más caros y más tóxicos. Diversos antecedentes ilustran la existencia de aceites esenciales y extracto de plantas con propiedades antisépticas y bactericidas, lo cual constituye un campo poco explorado en nuestro país, territorio que por lo demás es rico en dichas plantas, siendo ello motivo por el cual se pretende realizar el estudio de acción anti bacteriana del extracto de *Carica papaya* "papaya" sobre *Staphylococcus aureus*, ya que sus resultados nos permitirán la obtención de información y las experiencias necesarias para plantear alternativas para la obtención de nuevos agentes antibacterianos sensibles a dicho germen. De comprobarse la actividad antibacteriana del extracto contra el *S. aureus*, se obtendrá un producto económico y útil para la comunidad, por ser de fácil adquisición y no presentar efectos colaterales en la salud del individuo.

1.6. HIPÓTESIS

H₁: El extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” tiene efecto antibacteriano sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a la concentración de 30 µg, en un estudio in vitro.

H₀: El extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” no tiene efecto antibacteriano sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a la concentración de 30 µg, en un estudio in vitro.

1.7. OBJETIVOS

1.7.1 OBJETIVO GENERAL: Se consideró

Evaluar si el extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” tiene efecto antibacteriano sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a la concentración de 30 µg, en un estudio in vitro.

1.7.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

- Establecer el efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” al 100%.
- Establecer el efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” al 75%.
- Establecer el efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” al 50%.
- Establecer el efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” al 25%.
- Establecer el efecto antibacteriano de la vancomicina a la concentración de 30 µg.

II. MÉTODO

2.1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y TIPO DE INVESTIGACIÓN:

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Básico

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN: Experimental con repeticiones múltiples, post prueba.

RG1	X1	O1
RG2	X2	O2
RG3	X3	O3
RG4	X4	O4
RG5	X5	O5
RG6	X6	O6

Dónde:

RG: Cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

X1: Extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* al 100%

X2: Extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* al 75%

X3: Extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* al 50%

X4: Extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* al 25%

X5: Control positivo: Vancomicina a la concentración 30 µg

X6: Control negativo: Dimetil Sulfoxido (DMSO)

O: Las observaciones del diámetro del halo de inhibición

2.2. VARIABLES Y OPERALIZACIÓN

VARIABLE INDEPENDIENTE: Agente antibacteriano

- **Agente antibacteriano no farmacológico:** Extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya”
- **Agente antibacteriano farmacológico:** Vancomicina a la concentración de 30 µg

VARIABLE DEPENDIENTE: Efecto antibacteriano

- **Eficacia antibacteriana:** aumento del halo de inhibición ≥ 15 mm.
- **No eficacia antibacteriana:** disminución del halo de inhibición < 15 mm.

Operacionalización de variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
V. I: Agente antibacteriano	Sustancia producida por microorganismos o sintetizada químicamente que es capaz de inhibir e, incluso, destruir microorganismos sin producir efecto tóxicos en el huésped. ³²	La <i>Carica papaya</i> “papaya” será dividida en las siguientes diluciones: 100% 75% 50% 25% Vancomicina a la concentración de 30µg Dimetil sulfóxido	RG1 RG2 RG3 RG4 RG5 RG6	Cualitativa nominal
V. D: Efecto antibacteriano	Inhibición del crecimiento y desarrollo de bacterias o su eliminación sin dañar el organismo infectado. ³³	Se considera según CLSI: ³⁴ Sensible: ≥ 15 mm	Si efecto antibacteriano: ≥ 15 mm No efecto antibacteriano: < 15 mm	Cualitativa nominal

2.3. POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACION: Fue constituida por todas las cepas de *Staphylococcus aureus* cultivadas en las placas Petri en el laboratorio de Microbiología de la Universidad César Vallejo.

MUESTRA:

Tamaño muestra:

Por tratarse de un trabajo experimental se aplicó la fórmula estadística de diferencia de promedio sobre halos de inhibición, para hallar el número de placas necesarias que validen la investigación. Se obtuvo 10 repeticiones por cada grupo experimental de estudio.³⁵ (Ver Anexo 01)

Unidad de análisis: Cada uno de los cultivos de cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Unidad de muestra: Cada placa Petri con cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Muestreo: se evaluó todas las placas que se utilice para desarrollar los experimentos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: Se consideró los siguientes criterios

Criterios de inclusión:

- Placas petri con cultivos viables.
- Cepas cultivadas de 18 -24 horas.

Criterios de exclusión:

- Cepas que no crecieron en el medio de cultivo.
- Cepas o muestra contaminada.

2.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS, VALIDEZ Y CONFIABILIDAD

LA TÉCNICA: Fue la observación directa del crecimiento de las colonias de las bacterias cultivadas en las placas Petri.

PROCEDIMIENTO:

- a. Certificación de la planta por parte de la Universidad Antenor Orrego (UPAO). (Ver Anexo 02)
- b. Extracción del extracto etanólico de *Carica papaya* “papaya” se obtuvo mediante el método de maceración.³⁶ (Ver Anexo 03)
- c. Para realizar el cultivo de las bacterias en estudio se consideró el medio de cultivo de Agar Mueller-Hinton y la determinación de la sensibilidad, se utilizó el procedimiento de difusión en agar, técnica de Kirby-Bauer.³⁷ (Ver Anexo 04)

INSTRUMENTO:

La información fue recolectada en la ficha de recolección de datos que consiste en observar las placas, diluciones y halos de inhibición a las 48 ó 72 horas. (Ver Anexo 05)

VALIDACIÓN Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

La ficha de recolección de datos fue validada por 3 profesionales de salud (Microbiólogos) que evaluaron si el instrumento y la técnica de ensayo en laboratorio eran adecuados para el presente estudio. (Ver Anexo 06)

2.5. MÉTODOS DE ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron analizados en el programa SPSS versión 25, para Windows. Las pruebas estadísticas realizadas fueron análisis de varianza (ANOVA), para evaluar la diferencia significativa entre los diámetros y la técnica post ANOVA de Tukey para evaluar la homogeneidad de los grupos de estudio y evidenciar el grupo con mayor eficacia inhibitoria.

2.6. ASPECTOS ÉTICOS:

En el estudio se tomó en cuenta las medidas de bioseguridad en el laboratorio dadas por el Ministerio de Salud ³⁸ (Ver Anexo 07). Así mismo se consideró la aprobación del Comité de Investigación de la Facultad De Ciencias Médicas de la Universidad César Vallejo de Trujillo.

En el presente trabajo se respetó el principio de ética adoptado en el capítulo 6 de código de ética del Colegio Médico del Perú, especialmente art 48³⁹ (Ver Anexo 08).

III. RESULTADOS.

Tabla 01: Efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a 30 µg, en un estudio in vitro.

DATOS DESCRIPTIVOS

Tratamiento	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error	95% del intervalo de confianza para la media		Mín.	Máx.
					Límite inferior	Límite superior		
<i>Carica papaya</i> al 25%	10	10,60	1,350	0,427	9,63	11,57	8	12
<i>Carica papaya</i> al 50%	10	13,10	0,994	0,314	12,39	13,81	11	14
<i>Carica papaya</i> al 75%	10	15,80	1,229	0,389	14,92	16,68	14	18
<i>Carica papaya</i> al 100%	10	17,10	1,197	0,379	16,24	17,96	15	19
Vancomicina	10	21,30	1,059	0,335	20,54	22,06	20	23

Fuente: Reporte de resultados SPSS Ver. 25

Tabla 02: Efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a 30 µg, en un estudio in vitro.

ANALISIS DE VARIANZA (ANOVA)					
Fuente de variación	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	660,280	4	165,070	120,002	0,000
Dentro de grupos	61,900	45	1,376		
Total	722,180	49			

p: <0.000

Fuente: Reporte de resultados SPSS Ver. 25

Tabla 03: Efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a 30 µg, en un estudio in vitro.

Prueba Post – hoc de Tukey

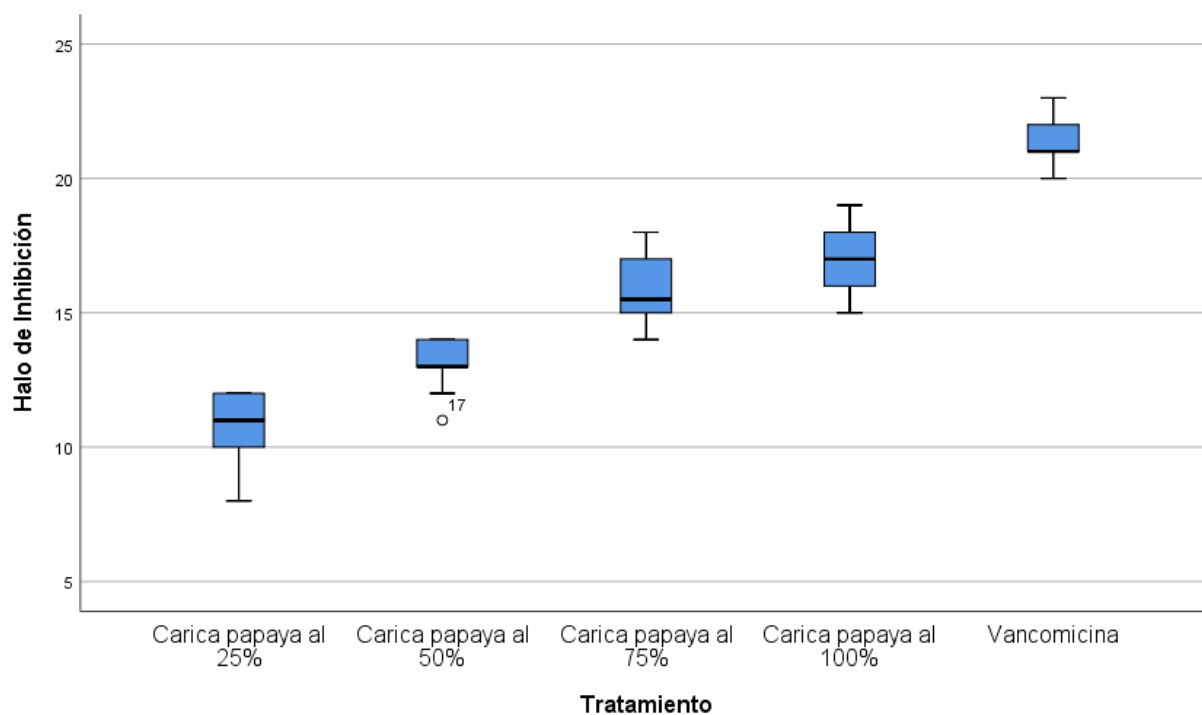
HSD Tukey^a

Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05			
		1	2	3	4
<i>Carica papaya</i> al 25%	10	10,60			
<i>Carica papaya</i> al 50%	10		13,10		
<i>Carica papaya</i> al 75%	10			15,80	
<i>Carica papaya</i> al 100%	10			17,10	
Vancomicina	10				21,30
Sig.		1,000	1,000	0,114	1,000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 10,000.

Fuente: Reporte de resultados SPSS Ver. 25



Fuente: Reporte de resultados SPSS Ver. 25

Gráfico 01: Efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a 30 µg, en un estudio in vitro.

IV. DISCUSIÓN

Con el objetivo de evaluar el efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a 30 µg, en un estudio in vitro; donde se realizaron 10 repeticiones por cada grupo de estudio con un total de 60 cultivos. En cada placa Petri se colocaron un total de 5 discos de los cuales 4 de ellos presentaban los extractos etanólico de *Carica papaya* “papaya”, a distintas concentraciones (100%, 75%, 50%, 25%) y 1 disco de vancomicina a 30 µg como control positivo (Tratamiento estándar) y Dimetil Sulfóxido (DMSO) como grupo control negativo. El DMSO no se lo consideró dentro de los datos estadísticos por tener un valor nulo en los 50 cultivos.

En relación al efecto antibacteriano del extracto etanólico de *Carica papaya* sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (**Tabla 01**), se evidenció que el extracto etanólico de *Carica papaya*, a la concentración de 100% tiene un halo de inhibición de 17.10 mm (DS: 1.197 ± 0.379 , IC 95%: 16.24 – 17.96) con un rango de 15 a 19 mm, estos valores están dentro de lo considerado por el CLSI como susceptibles (≥ 15 mm), a la concentración de 75% tiene un halo de inhibición de 15.80 mm (DS: 1.229 ± 0.389 , IC 95%: 14.92 – 16.68) con un rango de 14 a 18 mm, estos valores están dentro de lo considerado por el CLSI como susceptibles (≥ 15 mm), sin embargo no todos los cultivos han superado este valor ya que el valor mínimo es de 14 mm, a la concentración 50% tiene un halo de inhibición de 13.10 mm (DS: 0.994 ± 0.314 , IC 95%: 12.39 – 13.81) con un rango de 11 a 14 mm, A la concentración 25% tiene un halo de inhibición de 10.60 mm (DS: 1.350 ± 0.427 , IC 95%: 9.63 – 11.57) con un rango de 8 a 12 mm, a las concentraciones de 50% y 25% no superaron los valores de inhibición necesarios para ser considerado sensibles según CLSI (≥ 15 mm) y el grupo control de vancomicina con halo de inhibición de 21.30 mm (DS: 1.059 ± 0.335 , IC 95%: 20.54 – 22.06) con un rango de 20 a 23 mm.

Según las prueba estadística ANOVA (0.000) **Tabla 02** los resultados obtenidos en el estudio son altamente significativos ANOVA: 0.000 p : <0.000 significativos, donde los valores tienen comportamiento normal, asimismo la prueba Post – hoc de Tukey, **Tabla 03** se observa las medias de los halos de inhibición a diferentes concentraciones del extracto etanólico de *Carica papaya* “papaya” comparado con la vancomicina se observa que se evidencia efecto inhibitorio desde la concentración de 25% sin embargo no supera el efecto antibacteriano del vancomicina.

En el **Gráfico 01** se puede visualizar las medias de los halos de inhibición a diferentes diluciones de la planta comparada con la vancomicina, en todas las concentraciones de extracto etanólico de *Carica papaya* se evidencia algún grado de inhibición siendo mayor cuando se aumenta la concentración, sin embargo no superan el efecto inhibitorio del vancomicina 21.30 mm.

Los resultados encontrados en esta investigación son similares a los de Malik N. et al⁵ (India, 2016), quienes encontraron que el extracto etanólico de *Carica papaya* sobre *Staphylococcus aureus* tuvo un halo de inhibición de 18 mm mostrando que si tiene un adecuado efecto antibacteriano.

Según los estudios de Femi E. et al⁶ (India, 2016) encontró un halo de inhibición de 12 mm \pm 1.97 para *S. aureus*, Lohidas J. et al⁷ (India, 2015) describe un halo de 11 mm, Tewari B. et al⁹ (Guyana, 2014) reportó un halo de inhibición de 10.98 mm, Nirosha N. et al¹⁰ (India, 2013) con halo de inhibición de 10 mm, Alabi O. et al¹¹ (Nigeria, 2012) con halo de inhibición de 10 mm. Estos resultados son similares a los valores encontrados en las concentraciones de 25% y 50% y no son considerados eficaces frente a cepas de *S. aureus*. En todos estos estudios utilizaron el método de maceración para la obtención del extracto etanólico y el método de difusión en disco para la sensibilidad y en concentraciones del 100%, por lo que la diferencia en los halos inhibitorios sería por la variación de la concentración de los componentes químicos en las hojas.

Sin embargo los resultados de esta investigación son mayores que los encontrados en el estudio de Vijayakumar M. et al⁸ (India, 2015) que reportó un halo de inhibición de 7 mm sobre cepas de *S. aureus*, además en este estudio realizaron la prueba en bacterias Gram positivas y Gram negativas y concluyeron que el efecto inhibitorio fue mayor en cepas bacterianas Gram negativas.

Las diferencias con los otros estudios pueden deberse a múltiples factores como el medio ambiente (minerales en las tierras de cultivo, temperatura, tipo de suelo, humedad) que influyen sobre el desarrollo de las plantas, ya que todos estos factores determinan la composición y la concentración de los componentes químicos de las plantas y la volatilidad de los mismos al ser

procesados para uso industrial en nuestro caso para uso medicinal, lo explicaría la diferencia entre los halos de inhibición en los diferentes estudios realizados en otros países. Esta investigación es un aporte que permitirá contribuir a nuevos tratamientos contra *Staphylococcus aureus*.

Las hojas de la *Carica papaya* contienen un amplio espectro de componentes fitoquímicos y presenta efectos antiespasmódicas, analgésicas, antiséptico, antibacteriana y efecto antioxidante. Entre estos componentes se incluyen polisacáridos, vitaminas, minerales, enzimas, proteínas, alcaloides, glucósidos, grasas, aceites, saponinas, flavonoides, esteroides, terpenoides, etc. Su mecanismo de acción está en relación con su principio activo la papaína y otros compuestos biológicamente activos cuyos niveles varían entre sus frutos, hojas, raíces y látex, que poseen la propiedad de hidrolizar pequeños péptidos, actividad proteolítica contra las proteínas, éster de aminoácido, la pared celular bacteriana y pueden modular la proliferación de bacterias y hongos comunes.

V. CONCLUSIONES

- El extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” demostró tener efecto antibacteriano sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, siendo mayor el efecto a medida que aumentaba la concentración.
- El extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” al 75% y 100% superaron los valores de CLSI (≥ 15 mm), pero menor al de la vancomicina, considerándose a *S. aureus* como sensible a estas concentraciones.
- El extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* presentó efecto inhibitorio tuvo halo de inhibición de 10.60 mm a la concentraciones 25%
- El extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* presentó efecto inhibitorio tuvo halo de inhibición de 13.10 mm a la concentraciones 50%
- El extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* presentó efecto inhibitorio tuvo halo de inhibición de 15.80 mm a la concentraciones 75%
- El extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* presentó efecto inhibitorio tuvo halo de inhibición de 17.10 mm a la concentraciones 100%
- La vancomicina a 30 μ g presentó halo de inhibición de 21.30 mm, mayor que el del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya*.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda ampliar el estudio del efecto antibacteriano del extracto etanólico de *Carica papaya* “papaya” en cepas de otras bacterias (Gram positivas o negativas), hongos y parásitos.
- Realizar estudios usando el extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” unido a la vancomicina para evaluar si existe sinergia antibacteriana.
- Aplicar el extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” en especímenes de animales de experimentación para confirmar la respuesta de su efectividad a las concentraciones encontradas.
- Realizar estudios comparativos sobre el efecto antibacteriano del extracto etanólico de las diferentes especies de *Carica papaya* que existen en diferentes lugares de cultivo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Organización Mundial de la Salud. Los 10 principales causa de defunción. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2015. (Citado: 20/08/2017) Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/index1.html>.
2. Bustos J, Hamdan A, Gutierrez M. Staphylococcus aureus: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. Rev Biomed 2006; 17 (4):287-305. (Citado: 20/08/2017) Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2006/bio064f.pdf>.
3. Organización Panamericana de la Salud. Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. Washington, D.C.: OPS; 2008. (Citado: 20/08/2017) Disponible en <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1822.pdf>.
4. Bridge M, Montero G, Valladares M, Katawera V, Nkwangu D, Oweta J. Antibacterial effect of crude methanol Carica papaya L. (papaya) extract and amoxicillin combination. Rev Cubana Plant Med. 2015; 20: 453-464. (Citado: 20/08/2017) Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubplamed/cpm-2015/cpm154i.pdf>.
5. Malik N, Ahmed S. Antimicrobial Activity of Carica papaya, Piper nigrum and Datura stramonium Plants on Drug Resistant Pathogens Isolated from Clinical Specimens. IOSR-JBB. 2016; 2: 01-06 (Citado: 20/08/2017) Disponible en http://www.iosrjournals.org/iosr-jbb/papers/Vol2-issue6/Version_2/A0206020106.pdf.
6. Femi E, Vimala J. The Antibacterial Effect of Carica papaya L. Extracts and Their Synergistic Effect with Antibiotic and Non-antibiotic Drugs. Brit Microbiol Res J 2016; 16: 1-11.(Citado: 20/08/2017) Disponible en http://www.journalrepository.org/media/journals/BMRJ_8/2016/Aug/Jose1642016BMRJ28042.pdf
7. Lohidas J, Manjusha S, Glory G. Antimicrobial Activities Of carica Papaya I. Plant Arch 2015; 15: 1179-1186. (Citado: 20/08/2017) Disponible en [http://plantarchives.org/pdf%2015-2/1179-1186%20\(3053\).pdf](http://plantarchives.org/pdf%2015-2/1179-1186%20(3053).pdf)
8. Vijayakumar M, Bharathidasan R, Prince L. Antimicrobial Activity of Carica papaya L. Int J Art Sci Res 2015; 2: 37-43. (Citado: 20/08/2017) Disponible en

<http://www.ijasrjournal.com/article/ANTIMICROBIAL%20ACTIVITY%20OF%20CARICA%20PAPAYA%20L.pdf>

9. Tewari B, Subramanian G, Gomathinayagam R. Antimicrobial Properties of Carica papaya (papaya) Different Leaf Extract against E. coli, S. aureus and C. albicans. Am J Pharmacol Soc 2014; 1: 025-039. (Citado: 20/08/2017) Disponible en <http://www.imedpub.com/articles/antimicrobial-properties-of-carica-papayapapaya-different-leaf-extract-against-e-coli-s-aureus-and-c-albicans.pdf>
10. Nirosha N, Mangalanayaki R. International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and chemistry. IJAPBC 2013; 2: 2277 – 4688. (Citado: 20/08/2017) Disponible en <http://www.ijapbc.com/files/08-2240.pdf>
11. Alabi O, Muyideen T, Haruna M, Anokwuru C, Jegede T, Abia H et al. Comparative studies on antimicrobial properties of extracts of fresh and dried leaves of Carica papaya L. on clinical bacterial and fungal isolates. Pelagia Res Libr 2012; 3: 3114-3114. (Citado: 20/08/2017) Disponible en <http://www.imedpub.com/articles/comparative-studies-on-antimicrobial-properties-of-extracts-of-fresh-and-driedleaves-of-carica-papaya-l-on-clinical-bacterial-and.pdf>
12. García M. Guía Técnica Del Cultivo De La Papaya. Centro Nacional de Tecnología Agropecuaria y Forestal “Enrique Álvarez Córdova”. El Salvador; 2010.
13. García F, Mostacero J. Flora etnomedicinal de la región amazónica del Perú. 1ª ed. Trujillo, Perú; 2009.
14. Litz R. Biotechnology of Fruit and Nut Crops. London, UK: CABI; 2005. (Citado: 20/08/2017) Disponible en https://books.google.com.pe/books?id=AxbUJntXepEC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
15. Bisset, N. G. Herbal drugs and phytopharmaceuticals. A handbook for practice on a scientist basis. Stuttgart, U. K.: Medpharm Scientific Publishers; 1994.
16. Jiménez J. Tierra Tropical: sostenibilidad, ambiente y sociedad. 1ª ed. Guácimo, CR: EARTH; 2002.
17. International Board for Plant Genetic Resources. Descriptors for Papaya, International Board for Plant Genetic Resources. Bioversity International; 1988. (Citado: 20/08/2017) Disponible en

https://www.bioversityinternational.org/fileadmin/user_upload/online_library/publications/pdfs/150.pdf.

18. Brooks G, Carrol K, Buyel J, Morse S, Migtzner T. Microbiología médica. 25º ed. Colombia, Santa Fe: Mc Graw Hill; 2010.
19. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología médica. 6º ed. Barcelona, España: El Sevier Masson; 2009.
20. Kuklinski C. Farmacognosia estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. 1º ed. Barcelona: Omega; 2000.
21. Forbes B, Sanm D, Weissfeld A, Trevio E. Diagnóstico microbiológico. 11º ed. Uruguay: Editorial Medica Panamericana; 2004.
22. Donarus A, Farreras P, Rozman C, Cardelach F. Medicina interna. 17º ed. Barcelona, España: El Sevier Masson; 2012.
23. Robbers J, Tyler V. Las hierbas medicinales de Tyler uso terapéutico de la fitomecinas. 1º ed. Barcelona:Editoria Acribia S.A; 2006.
24. Longo D, Kasper D, Jomson J, Fousi A, Houser S, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. Vol 3.18º ed. México D.F: Mc Graw Hill; 2008.
25. Villar M, Villavicencio O. Manual de Fitoterapia. Lima: EsSalud; Organización Panamericana de la Salud; 2001.
26. Goldman L, Ausiello D. Cecil tratado de medicina interna. Vol 2. 23ª edición. Barcelona, España: El Sevier Masson; 2009.
27. Katzung B, Masters S, Trevor A. Farmacología básica y clínica. 11º ed. Colombia, Santa Fe: Mc Graw Hill; 2007.
28. Hardman J, Linbird L, Molinoff P, Ruddon R, Gilman A. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 9º ed. México D.F: Mc Graw Hill; 2005.
29. Mendoza N. Farmacologia medica. 1º ed. México D.F: Editorial Médica Panamericana; 2008.
30. Flores J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología Humana. 5º ed. Barcelona, España: El Sevier Masson; 2008.
31. Lorenzo P, Moeno A, Leza J.Lizasoain I. Velásquez farmacología básica y clínica. 17º ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005.

32. Engerlkirk P, Engerlkirk J. Burton's Microbiology for the Health Sciences. 9º ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. (Citado: 08/09/2017)
33. Engerlkirk P, Engerlkirk J. Laboratory Diagnosis of infectious Diseases: Essentials of Diagnostic Microbiology. 1º ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. (Citado: 20/01/2018)
34. Ministerio de Salud del Perú. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, 2002. (Citado: 25/05/2017). Disponible en https://www.bioversityinternational.org/fileadmin/user_upload/online_library/publications/pdfs/150.pdf
35. Aguilar S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones. Salud en Tabasco 2005. 11(1-2): 333-338. (Citado: 24/03/2015). Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/487/48711206.pdf>
36. Sharapin N, Machado L. Fundamentos de Tecnología de Productos Fitoterapéuticos. Colombia: Editorial CYTED, Ciencia y Tecnología para el Desarrollo; 2000.
37. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. (Citado: 23/07/2018). Disponible en: <http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2018-M100-S28-unlocked.pdf>
38. Sistema de Gestión de la Calidad del Pronahebas, Ministerio de Salud (MINSA). Manual de Bioseguridad: Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de Sangre, 2004. norma técnica N° 015 - MINSA / DGSP - V.01. 2004. Perú. (Citado: 02/06/2017). Disponible en <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/observatorio/documentos/infecciones/manual%20de%20bioseguridad.pdf>
39. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología. Lima [Perú]: CMP; 2007. (Citado: 02/06/2017). Disponible en http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2016/05/ley_creacion_cmp.pdf.

VIII. ANEXOS

ANEXO 01

TAMAÑO DE MUESTRA

$$n = \frac{(z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 2\sigma^2}{(\overline{X}_1 - \overline{X}_2)^2}$$

Donde:

$Z_{\frac{\alpha}{2}} = 1.96$ Para un nivel de confianza al 95%

$Z_{\beta} = 0.84$ Para una potencia de prueba al 80%

$\overline{x}_1 = 12 \text{ mm}^6$

$\overline{x}_2 = 15 \text{ mm}^{34}$

$\sigma: 1.97^6$

n = 7 número mínimo de repeticiones por cada concentración

Para el estudio se realizaron 10 repeticiones por cada concentración

ANEXO 02

Certificación de la planta



UPAO

Museo de Historia Natural y Cultural

HERBARIO ANTENOR ORREGO (HAO)

CONSTANCIA N° 09-2019-HAO-UPAO

El que suscribe, Director del Museo de Historia Natural y Cultural de la Universidad Privada Antenor Orrego, deja:

CONSTANCIA

Que **Elda Lisseth Cahuana Llanos**, estudiante de la carrera profesional de Medicina Humana de la Universidad César Vallejo, ha solicitado la determinación de material vegetal, el cual corresponde a la siguiente especie:

Carica papaya L. (Caricaceae)

El mismo que será utilizado para la tesis titulada: «Efecto antibacteriano del extracto etanólico de *Carica papaya* "papaya" sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, comparado con vancomicina, estudio *in vitro*».

Se expide la presente constancia a solicitud del interesado para los fines que correspondan.

Trujillo, 14 de febrero de 2019




Mg. Segundo Leiva González
Director

Museo de Historia Natural y Cultural

ANEXO 03

PROCESO DE EXTRACCIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE LA HOJA DE *Carica papaya* L.³⁶

El Extracto etanólico se obtiene a partir de materia prima desecada de origen vegetal, por maceración o percolación en contacto con etanol, seguida de la eliminación de dicho solvente por un procedimiento físico. Estos procesos pueden ser sometidos a determinadas operaciones para eliminar algunos de sus componentes y así mejorar notablemente la calidad del producto deseado.

PROCEDIMIENTO

1. Tratamiento de la muestra

Las plantas frescas de *Carica papaya* “papaya”, se obtuvieron en el mercado La Hermelinda de Trujillo, procedentes de la localidad de Simbal, en una cantidad de 1 Kg aproximadamente y se llevaron al laboratorio de Microbiología de la Universidad César Vallejo de Trujillo, donde se seleccionaron los ejemplares con buenas condiciones; de este modo, se obtuvo la “muestra fresca” (MF). La MF se lavó con agua destilada clorada, se colocó sobre una bandeja de cartulina y se llevó a un horno a 40-45°C por 3-4 días donde se deshidrató. Después, se estrujó manualmente el vegetal seco hasta que se obtuvo partículas muy pequeñas y se reservó almacenándolas herméticamente en bolsas negras. A esto se le consideró como “muestra seca” (MS).



Foto 01: Hojas de *Carica papaya* “papaya”



Foto 02: Hojas en el horno para proceso de deshidratación

2. Obtención del extracto etanólico

El extracto etanólico de *Carica papaya* se obtuvo por el método de maceración en etanol de 96°; para ello, se colocó en un frasco de vidrio 20 g de MS y 100 ml de etanol, se tapó el frasco herméticamente y se cubrió totalmente con papel aluminio. Luego, se dejó en lugar fresco y seco, a temperatura ambiente, por 8 días con agitación de 3 a 4 veces diarias. Después, se hizo una doble filtración. Primero se filtró a través de una gasa estéril y segundo a través de un papel filtro Whatman N°41. Este filtrado, se evaporó por ventilación con corrientes de aire frío en circuito cerrado en estufa, por 1 a 2 días, hasta que quede a una concentración mayor a 100 mg/mL. De este modo, se obtuvo el extracto etanólico (EE) considerado al 100%; el cual, se reservó en un frasco de vidrio ámbar a 4°C–6°C hasta su utilización.



Foto 03: Frasco con 20 g muestra seca de las hojas de *Carica papaya*



Foto 04: Proceso de filtración

ANEXO 04

DETERMINACIÓN DE SENSIBILIDAD ANTIBACTERIANA POR EL METODO DE DISCO DIFUSIÓN³⁷

FUNDAMENTO

El método de antibiograma desarrollado en discos de difusión basado en los trabajos de Kirby y Bauer es una de los métodos que la National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) recomienda para el estudio de sensibilidad bacteriana a los antimicrobianos. Este método consiste en preparar los medios de agar en placas de 100 a 150 mm de diámetro, para luego ser inoculados de forma simétrica y en un solo sentido y dejar el inóculo un aproximado de 24 a 48 horas para medir los halos de inhibición en cada placa. Este método también está aprobado por la NCCLS para la investigación de nuevos antimicrobianos.

PROCEDIMIENTO PARA LA DETERMINACIÓN DEL ANTIBIOGRAMA

1. Preparación del medio de cultivo

Se utilizó agar Mueller-Hinton como medio de cultivo. Se preparó suficiente medio para 10 placas Petri. Este medio de cultivo se esterilizó en autoclave a 121°C por 15 minutos. Después, se sirvió en Placas Petri estériles de plástico desechables, 18-20 ml por cada placa, y se dejó reposar hasta que solidificó completamente.

2. Prueba de susceptibilidad (Prueba de Disco difusión en agar)

Se evaluó utilizando el método de Kirby-Bauer de disco difusión en agar. Para ello, se consideró los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI de Estados Unidos de América. Se tomó en cuenta los estándares M02-A12 y M100.

a) Preparación del inóculo

El inóculo se preparó colocando 3-4 ml de suero fisiológico en un tubo de ensayo estéril, al cual se le adicionó una alícuota del microorganismo *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, cultivado hace 18-20 horas, de tal modo que se observó una turbidez equivalente al tubo 0,5 de la escala de McFarland ($1,5 \times 10^8$ UFC/ml aprox.)

Foto 05: Preparación del inóculo



Foto 06: Preparación del inóculo

b) Siembra del microorganismo

Se sembró el microorganismo *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, embebiendo un hisopo estéril en el inóculo y deslizándolo sobre toda la superficie del medio de cultivo en las Placas Petri (siembra por estrías en superficie); de tal modo, que el microorganismo quedó como una capa en toda la superficie.



Foto 07: Siembra del microorganismo *Staphylococcus aureus*

c) Preparación de las concentraciones del EE

A partir del EE, se prepararon 4 concentraciones (100%, 75%, 50% y 25%) utilizando como solvente Dimetil Sulfóxido (DMSO); para ello, se rotularon 4 tubos de ensayo de 13x100mm estériles con las 4 concentraciones y se colocó 750 μL de EE y 250 μL de DMSO al tubo de 75%, 500 μL de EE y 500 μL de DMSO al tubo de 50%, y 250 μL de EE y 750 μL de DMSO al tubo de 25%.



Foto 08: Preparación de las concentraciones del extracto etanólico de *Carica papaya*



Foto 09: Preparación de las diluciones del extracto etanólico de *Carica papaya*

Foto 10: Preparación de las concentraciones del extracto etanólico de *Carica papaya* en los tubos de ensayo con DMSO.



d) Preparación de los discos de sensibilidad con EE

A partir de cada una de las concentraciones, se colocó 10 μL en cada disco de papel filtro Whatman N° 1 de 6mm de diámetro, previamente esterilizados. Se tomó 10 μL de EE al 25% y se colocó en un disco, 10 μL de AE al 50% en otro disco, 10 μL de EE al 75% en otro disco y 10 μL de EE al 100% en otro disco. Esto se repitió por 10 veces.



Foto 11: Preparación de los discos con diferentes concentraciones del extracto etanólico de *Carica papaya*.

e) Confrontación del microorganismo con el agente antimicrobiano

Con la ayuda de una pinza metálica estéril, se tomaron los discos de sensibilidad preparados, uno de cada concentración con EE, y se colocaron en la superficie del agar sembrado con el microorganismo *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, de tal modo que quedaron los discos (uno de cada concentración) a un cm del borde de la Placa Petri y de forma equidistante. Adicionalmente, se colocó el disco con Vancomicina control positivo). Se dejaron en reposo por 15 min y después las placas se incubaron de forma invertida en la estufa a 35-37°C por 18-20 horas.



Foto 12: Colocación de los discos con las diferentes concentraciones del extracto etanólico de *Carica papaya* en la placas Petri.

Foto 13: Colocación de los discos con las diferentes concentraciones del extracto etanólico de *Carica papaya*.





Foto 14: Colocación de las placas Petri en la estufa

f) Lectura e interpretación

La lectura se realizó observando y midiendo con una regla Vernier, el diámetro de la zona de inhibición de crecimiento microbiano. Esta medición se realizó para cada una de las concentraciones de EE de *Carica papaya* L. “papaya” y para el Vancomicina. Se interpretó como sensible o resistente, según lo establecido en el Estándar M100 del CLSI.



Foto 15: Placas Petri con formación de halos de inhibición por acción del extracto etanólico de *Carica papaya* y de la vancomicina

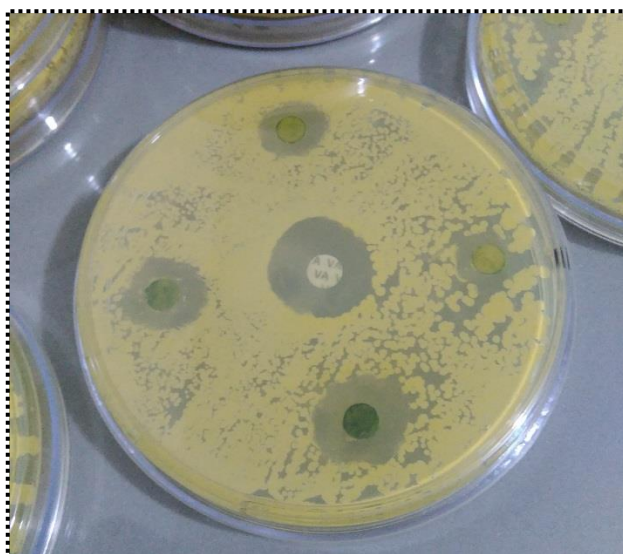


Foto 16: placa Petri con halos de inhibición de crecimiento de *S. aureus*

ANEXO 05

INSTRUMENTO

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA MEDIR EL TAMAÑO DE LOS HALOS DE INHIBICIÓN

(mm) SOBRE CEPAS DE *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

PATÓGENO <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	CONCENTRACIÓN DEL EXTRACTO ETANÓLICO DE <i>Carica papaya</i> “papaya”				CONTROL POSITIVO	CONTROL NEGATIVO
	25%	50%	75%	100%	Vancomicina (30µg)	Dimetil Sulfoxido (DMSO)
Repetición 1	11	14	18	18	21	0
Repetición 2	12	12	15	19	21	0
Repetición 3	11	13	17	16	22	0
Repetición 4	11	13	15	16	23	0
Repetición 5	10	13	15	17	21	0
Repetición 6	12	14	17	17	21	0
Repetición 7	8	11	14	15	20	0
Repetición 8	9	13	15	18	20	0
Repetición 9	12	14	16	18	23	0
Repetición 10	10	14	16	17	21	0

ANEXO 06

VALIDACIÓN Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

ÍTEM	CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA VALIDEZ				CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS ESPECÍFICOS							
	CONTENIDO (Se refiere al grado en que el instrumento refleja el contenido de la variable que se pretende medir)		CONSTRUCTO (Hasta donde el instrumento mide realmente la variable, y con cuanta eficacia lo hace)		RELEVANCIA (El ítem es esencial o importante, es decir, debe ser incluido)		COHERENCIA INTERNA (El ítem tiene relación lógica con la dimensión o el indicador que está midiendo)		CLARIDAD (El ítem se comprende fácilmente, es decir, sus sintácticas y semánticas son adecuadas)		SUFICIENCIA (Los ítems que pertenecen a una misma dimensión bastan para obtener la dimensión de esta)	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
1	X		X		X		X		X		X	
2	X		X		X		X		X		X	
3	X		X		X		X		X		X	

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS ASPECTOS GENERALES				SI	NO	OBSERVACIÓN
El instrumento contiene instrucciones claras y precisas para responder la ficha de cotejos				X		
Los ítems permiten el logro del objetivo de la investigación				X		
Los ítems están distribuidos en forma lógica y secuencial				X		
El número de ítems es suficiente para recoger la información. En caso de ser negativa la respuesta sugiera los ítems a añadir				X		
VALIDEZ						
APLICABLE	X	NO APLICABLE		APLICABLE TENIENDO EN CUENTA OBSERVACIÓN		

Instrumento validado por:


Firma y sello
Janne Polo Gamboa
CBP 6951


Firma y sello
Hsc. David García Cedín
CBP 5827


Dr. Steve T. Hurtado Escamilla
MICROBIOLOGO Clínico
Especialista en Análisis Clínico
CBP: 2285 RNEC 11-12
RED AGENTENCIAL LA LIBERTAD
Firma y sello

ANEXO 07

MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD PARA EL ESTUDIO EXPERIMENTAL³⁸

A. Ambiente Seguro

Limpieza: Es el proceso mediante el cual se eliminan materias orgánicas y otros elementos extraños de los objetos en uso, mediante el lavado con agua, con o sin detergente, utilizando una acción mecánica o de arrastre.

La limpieza debe preceder a todos los procedimientos de desinfección y esterilización de todas las áreas.

La limpieza debe ser realizada con paños húmedos y el barrido con escoba húmeda a fin de evitar la resuspensión de los gérmenes que se encuentran en el suelo.

La limpieza deberá iniciarse por las partes más altas, siguiendo la línea horizontal, descendiendo por planos.

Desinfección: Se realizará utilizando principalmente agentes químicos en estado líquido, como el alcohol a 70%, la pasteurización a 75°C y la irradiación ultravioleta.

Descontaminación: Se realizará un tratamiento químico aplicado a objetos que tuvieron contacto con sangre o fluido corporales, con el fin de inactivar microorganismos en piel u otros tejidos corporales.

Esterilización: Esterilización por vapor, esterilización por calor seco, esterilización por inmersión en productos químicos.

B. Protección Corporal

La utilización de mandiles o batas es una exigencia multifactorial en la atención a pacientes por parte de los integrantes del equipo de salud.

Recomendaciones:

- Usar bata, chaqueta o uniforme dentro del laboratorio.
- Esta ropa protectora deberá ser quitada inmediatamente antes de abandonar el área de trabajo

- Deberá ser transportada de manera segura al lugar adecuado para su descontaminación y lavado.

C. Protección Ocular y Tapaboca

La protección ocular y el uso de tapabocas tienen como objetivo proteger membranas mucosas de ojos, nariz y boca durante procedimientos y cuidados de pacientes con actividades que puedan generar aerosoles, y salpicaduras de sangre.

Anteojos o lentes de Seguridad:

- Deben permitir una correcta visión
- Deben tener protección lateral y frontal, ventilación indirecta, visor de policarbonato, sistema antirrayaduras y antiempañantes
- Deben permitir el uso simultáneo de anteojos correctores
- Deben ser de uso personal.
- Serán utilizados todo el tiempo que dure el procesamiento de las muestras y el fraccionamiento de las unidades de sangre. Cualquier excepción a esta regla, debe estar incluida en el programa de bioseguridad del servicio.

Tapaboca:

- Debe ser de material impermeable frente a aerosoles o salpicaduras
- Debe ser amplio cubriendo nariz y toda la mucosa bucal.
- Puede ser utilizado por el trabajador durante el tiempo en que se mantenga limpio y no deformado.
- Esto dependerá del tiempo de uso y cuidados que reciba.

D. Protección de los pies

- Esta protección está diseñada para prevenir heridas producidas por sustancias corrosivas, objetos pesados, descargas eléctricas, así como para evitar deslizamientos en suelos mojados. Si cayera al suelo una sustancia corrosiva o un objeto pesado, la parte más vulnerable del cuerpo serían los pies.

No se debe llevar ninguno de los siguientes tipos de zapatos en el laboratorio:

- ✓ Sandalias
- ✓ Zuecos
- ✓ Tacones altos
- ✓ Zapatos que dejen el pie al descubierto

Se debe elegir un zapato de piel resistente que cubra todo el pie. Este tipo de calzado proporcionará la mejor protección.

E. Protección de las manos

Se utilizarán para evitar o disminuir tanto el riesgo de contaminación con los microorganismos de la piel del operador, como de la transmisión de gérmenes manipulados por el operador. Las manos deben ser lavadas según técnica clínica y secadas antes de su colocación. De acuerdo al uso los guantes pueden ser estériles o no, y se deberá seleccionar uno u otro según necesidad.

ANEXO 08

En el presente trabajo se respetó el principio de ética adoptado en el capítulo 6 del código de ética del Colegio Médico del Perú, Art 48.³⁹

Art. 48: “El médico debe presentar la información proveniente de una investigación médica, para su publicación, independientemente de los resultados, sin incurrir en falsificación ni plagio y declarando si tiene o no conflicto de interés”.

ANEXO 09

Tabla 04: Efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a 30 µg, en un estudio in vitro.

Prueba de homogeneidad de varianzas					
		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Halo de Inhibición	Se basa en la media	0,460	4	45	0,764
	Se basa en la mediana	0,375	4	45	0,825
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	0,375	4	42,247	0,825
	Se basa en la media recortada	0,411	4	45	0,799

Fuente: Reporte de resultados SPSS Ver. 25

Tabla 05: Efecto antibacteriano del extracto etanólico de la hoja de *Carica papaya* “papaya” sobre cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 comparado con vancomicina a 30 µg, en un estudio in vitro.

COMPARACIONES MÚLTIPLES							
Variable dependiente:				Intervalo de confianza al 95%			
(I) Tratamiento			Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Límite inferior	Límite superior
HSD Tukey	25%	50%	-2,500*	0,525	0,000	-3,99	-1,01
		75%	-5,200*	0,525	0,000	-6,69	-3,71
		100%	-6,500*	0,525	0,000	-7,99	-5,01
		Vancomicina	-10,700*	0,525	0,000	-12,19	-9,21
	50%	25%	2,500*	0,525	0,000	1,01	3,99
		75%	-2,700*	0,525	0,000	-4,19	-1,21
		100%	-4,000*	0,525	0,000	-5,49	-2,51
		Vancomicina	-8,200*	0,525	0,000	-9,69	-6,71
	75%	25%	5,200*	0,525	0,000	3,71	6,69
		50%	2,700*	0,525	0,000	1,21	4,19
		100%	-1,300	0,525	0,114	-2,79	0,19
		Vancomicina	-5,500*	0,525	0,000	-6,99	-4,01
	100%	25%	6,500*	0,525	0,000	5,01	7,99
		50%	4,000*	0,525	0,000	2,51	5,49
		75%	1,300	0,525	0,114	-0,19	2,79
		Vancomicina	-4,200*	0,525	0,000	-5,69	-2,71
	Vancomicina	25%	10,700*	0,525	0,000	9,21	12,19
		50%	8,200*	0,525	0,000	6,71	9,69
		75%	5,500*	0,525	0,000	4,01	6,99
		100%	4,200*	0,525	0,000	2,71	5,69
T3 Dunnett	25%	50%	-2,500*	0,530	0,002	-4,19	-0,81
		75%	-5,200*	0,577	0,000	-7,02	-3,38
		100%	-6,500*	0,571	0,000	-8,30	-4,70
		Vancomicina	-10,700*	0,543	0,000	-12,42	-8,98
	50%	25%	2,500*	0,530	0,002	0,81	4,19
		75%	-2,700*	0,500	0,000	-4,28	-1,12
		100%	-4,000*	0,492	0,000	-5,56	-2,44
		Vancomicina	-8,200*	0,459	0,000	-9,65	-6,75
	75%	25%	5,200*	0,577	0,000	3,38	7,02
		50%	2,700*	0,500	0,000	1,12	4,28
		100%	-1,300	0,543	0,220	-3,01	0,41
		Vancomicina	-5,500*	0,513	0,000	-7,12	-3,88

100%	25%	6,500*	0,571	0,000	4,70	8,30
	50%	4,000*	0,492	0,000	2,44	5,56
	75%	1,300	0,543	0,220	-0,41	3,01
	Vancomicina	-4,200*	0,506	0,000	-5,80	-2,60
Vancomicina	25%	10,700*	0,543	0,000	8,98	12,42
	50%	8,200*	0,459	0,000	6,75	9,65
	75%	5,500*	0,513	0,000	3,88	7,12
	100%	4,200*	0,506	0,000	2,60	5,80

*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.

Fuente: Reporte de resultados SPSS Ver. 25